Santé Canada | Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. | *Your health and safety...our priority.*

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 18 • numéro 3 • juillet 2008

www.santecanada.gc.ca/bcei

Dans ce numéro

Timbre transdermique de fentanyl et effets indésirables mortels 1

Atomoxétine et comportement suicidaire : mise à jour 2

Twinject : défaillances de l'auto-injecteur 3

Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Saviez-vous?

Pour recevoir le **bulletin** et les **avis** sur les produits de santé, gratuitement par courriel, **abonnez-vous** à l'**Avis électronique MedEffet** à **www.santecanada.gc.ca/medeffet**

Timbre transdermique de fentanyl et effets indésirables mortels

Le système transdermique de fentanyl est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'intensité modérée à grave et qui ne sont pas bien maîtrisées par d'autres moyens comme les opioïdes d'association ou à libération immédiate[1]. L'innocuité du système dépend de son utilisation conformément aux conditions recommandées dans la monographie canadienne du produit[1]. Le système transdermique de fentanyl est commercialisé au Canada sous la marque de commerce Duragesic depuis 1992. En juillet 2006, 2 produits génériques ont été introduits, soit les systèmes transdermiques Ratio-Fentanyl et Ran-Fentanyl.

Santé Canada continue de surveiller les déclarations d'effets indésirables (EI) graves soupçonnés d'être associés aux timbres transdermiques de fentanyl. On a déjà décrit dans ce bulletin des issues fatales survenues chez des adolescents n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes et chez d'autres qui ont abusé du médicament[2,3]. En 2005, la monographie canadienne du Duragesic a été révisée afin de mettre en évidence l'information relative à l'innocuité suite à des déclarations de décès reliés à l'utilisation incorrecte du produit. Des avis connexes ont été publiés en septembre 2005[4,5]. De nombreuses publications ont mis en évidence des problèmes d'innocuité posés par l'utilisation des timbres de fentanyl[6-8].

Du 1er janvier 1992 au 31 décembre 2007, Santé Canada a reçu 105 déclarations d'EI soupçonnés d'être associés au timbre transdermique de fentanyl et dont l'issue déclarée a été fatale. Vingt-sept des déclarations ont été reçues après les dernières communications des risques de Santé Canada[4,5]. Dans le contexte de la surveillance continue des déclarations d'EI, les données ont été analysées pour repérer les incidents potentiellement évitables et faire mieux connaître l'utilisation sécuritaire du produit. Dans 33 des 105 déclarations, la cause du décès a été déclarée comme n'étant pas reliée au timbre transdermique de fentanyl. Dans 20 cas, les déclarations ne contenaient pas suffisamment de renseignements pour permettre de procéder à une évaluation. Le tableau 1 résume les 52 autres déclarations.

On rappelle aux professionnels de la santé de suivre les directives indiquées dans les monographies des timbres transdermiques de fentanyl[1]. Il est essentiel que les patients, les soignants et les membres de leur famille reçoivent des renseignements sur l'utilisation sécuritaire de ce produit, y compris la façon sécuritaire d'entreposer les timbres de fentanyl afin d'éviter leur accessibilité pour abus et aussi prévenir la surdose accidentelle.

Marielle McMorran, BSc, BSc(Pharm); Maria Longo, BScPharm, Santé Canada

Remerciements : Santé Canada reconnaît la collaboration avec Sylvia Hyland, RPh, BScPharm, MHSc (Bioéthique) de l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP Canada) et membre du Comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé, qui a contribué à l'analyse des données et à la production de l'article.

Références

1. *Duragesic (système transdermique de fentanyl)* [monographie du produit]. Toronto : Janssen-Ortho Inc; 2007.
2. Raymond B, Morawiecka I. Fentanyl

Tableau 1 : Résumé des déclarations de 52 effets indésirables dont l'issue a été fatale soupçonnés d'être associés aux timbres transdermiques de fentanyl et signalés à Santé Canada du 1er janvier 1992 au 31 décembre 2007*†

Facteurs reliés à l'effet indésirable (EI)	Nbre de déclarations d'EI	Renseignements complémentaires
Démarrage et titrage de la dose	6	Prescrit à un patient n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes (3 cas). Dose de départ élevée (1 cas). Titrage de la dose trop rapide (2 cas).
Utilisation concomitante avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC)	1	Le décès s'est produit dans les 24 heures suivant le début de l'utilisation du timbre de fentanyl à 100 µg/h. Cause du décès déclarée comme étant une dépression probable du système nerveux central attribuable à une combinaison du fentanyl à d'autres dépresseurs du SNC.
Interaction médicamenteuse entre le fentanyl et un inhibiteur du CYP3A4	1	Le décès s'est produit moins de 4 jours après le début de l'administration de lopinavir–ritonavir (Kaletra), inhibiteur du CYP3A4, au cours d'une thérapie au fentanyl.
Application du timbre par le patient	6	Le patient a appliqué plus de timbres que le nombre prescrit (4 cas). Le patient n'a pas enlevé le vieux timbre avant d'en appliquer un nouveau (1 cas). Le patient a changé de timbre tous les jours au lieu de le faire aux 3 jours (1 cas).
Application du timbre par un soignant	3	Un professionnel de la santé a plié le timbre en deux pour essayer de réduire la dose (1 cas). Un professionnel de la santé a laissé le vieux timbre en place lorsqu'il a appliqué le nouveau timbre (1 cas). Le soignant a endommagé le timbre en appuyant dessus parce qu'il ne collait pas; il y a eu fuite de gel de fentanyl et le patient est mort d'une surdose accidentelle pendant la nuit (1 cas).
Utilisation d'un timbre prescrit pour un autre patient	1	Pour traiter une douleur dorsale, un homme de 64 ans a appliqué un timbre de 50 µg/h de fentanyl prescrit pour son épouse. Le patient a été découvert inerte, il avait vomi et aspiré, et il est mort 5 jours plus tard d'une pneumonie et d'une insuffisance rénale.
Surdose accidentelle ou effet de surdose	5	Le patient était âgé et maigre (1 cas). Le patient est mort d'une arythmie cardiaque causée par une surdose accidentelle de fentanyl et des concentrations élevées d'antidépresseurs (1 cas). Le patient a été découvert mort avec une concentration toxique de fentanyl après une deuxième dose de timbre de 25 µg/h (1 cas). Renseignements limités fournis dans 2 cas.
Surdose intentionnelle ou suicide	4	
Abus de drogue intentionnel	25	Les cas décrivaient l'abus de timbres de fentanyl.

On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des effets indésirables (EI) étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients ni de la durée de commercialisation du médicament.
†L'analyse repose sur l'information déclarée dans les cas.

transdermique (Duragesic) : arrêt respiratoire chez des adolescents. *Bul Can EI* 2004;14(4):1-2.

3. Raymond B. Fentanyl transdermique (Duragesic) : abus chez les adolescents. *Bul Can EI* 2005;15(3):1.
4. *Renseignements en matière d'innocuité concernant Duragesic (système transdermique de fentanyl)* [Avis aux professionnels de la santé]. Ottawa : Santé Canada; 13 septembre 2005. Disponible : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/duragesic_hpc-cps-fra.php (consulté le 3 juin 2008).
5. *Renseignements en matière d'innocuité concernant Duragesic (système transdermique de fentanyl)* [Avis au public]. Ottawa : Santé Canada; 16 septembre 2005. Disponible : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2005/duragesic_pa-ap-fra.php (consulté le 3 juin 2008).
6. Les timbres transdermiques de fentanyl : une forme pharmaceutique mal comprise. *Bulletin de l'ISMP Canada* 2006;6(5).
7. Les timbres de fentanyl sont associés à un autre décès au Canada. *Bulletin de l'ISMP Canada* 2007;7(5).
8. *Ongoing, preventable fatal events with fentanyl transdermal patches are alarming!* Horsham (PA) : Institute for Safe Medication Practices; le 28 juin 2007.
9. *Fentanyl transdermal system (marketed as Duragesic and generics) information for Healthcare Professionals.* Rockville (MD) : US Food and Drug Administration; 21 décembre 2007. Disponible : www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl_2007HCP.htm (consulté le 2 avril 2008).

Atomoxétine et comportement suicidaire : mise à jour

L'atomoxétine (Strattera) est un inhibiteur sélectif du recaptage de la norépinéphrine indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 ans et plus, les adolescents et les adultes[1]. En septembre 2005, suite à la mise en marché du médicament en février 2005, un avis aux professionnels de la santé a été émis concernant la possibilité que l'atomoxétine exerce des effets sur le comportement et les émotions, y compris le risque d'automutilation[2]. La section des mises en garde et précautions de la monographie canadienne du produit a été mise à jour pour y inclure l'énoncé suivant : « Il est recommandé de surveiller étroitement l'apparition de pensées suicidaires ou de tout autre indicateur de risque de comportement suicidaire chez les patients de tous âges, y compris une agitation dans les émotions ou le comportement et l'aggravation clinique des symptômes[1,2]. »

Au 31 décembre 2007, Santé Canada

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

avait reçu 189 notifications d'effets indésirables (EI) soupçonnés d'être associés à l'utilisation de l'atomoxétine. On a classé 55 EI comme tentative de suicide. Selon la terminologie du Dictionnaire des effets indésirables de l'Organisation mondiale de la Santé (WHOART), le terme « tentative de suicide » englobe aussi « la surdose non accidentelle », « le suicide », « la tendance suicidaire » et « les pensées d'automutilation ». Les déclarations portaient sur 41 enfants (âgés de 6 à 17 ans) et 12 adultes (âgés de 18 à 45 ans). L'âge n'a pas été précisé dans 2 déclarations. Sur les 55 patients, 29 se sont rétablis sans séquelles, 3 ne s'étaient pas encore rétablis au moment de la déclaration, un patient est décédé et l'issue n'a pas été indiquée dans 22 déclarations.

Les choix de traitement pour le TDAH comprennent l'atomoxétine non stimulante et des stimulants comme le méthylphénidate et les sels mixtes d'amphétamines[3]. Des comportements reliés au suicide ont été signalés avec des traitements du TDAH de type stimulants[4]. Le traitement est complexe parce que les patients qui ont un TDAH ont souvent d'autres troubles psychiatriques. Beaucoup d'études ont révélé que plus de 50 % des personnes chez lesquelles on a diagnostiqué un TDAH satisfont aussi aux critères diagnostiques d'un ou plusieurs troubles psychiatriques additionnels (p. ex., troubles de l'humeur, de l'anxiété, de l'apprentissage ou du comportement)[5]. Lorsque le TDAH se présente en comorbidité avec d'autres troubles psychiatriques, il est souvent le premier à faire son apparition et les enfants qui ont des symptômes sévères de TDAH présentent un risque accru de développer d'autres troubles psychiatriques[6]. Les professionnels de la santé devraient rappeler aux patients, aux membres de leur famille et aux soignants de surveiller l'humeur, les comportements, les pensées et les sentiments lorsque des médicaments contre le TDAH sont utilisés.

Heather Morrison, BSc, MLIS, Santé Canada

References

1. *Strattera (capsules d'atomoxétine)* [monographie du produit]. Toronto : Eli Lilly Canada Inc; 2007.
2. *Mise en garde concernant l'atomoxétine qui peut exercer des effets sur le comportement et les émotions pouvant représenter un risque d'automutilation* [Avis aux professionnels de la santé]. Ottawa : Santé Canada; 28 septembre 2005. Disponible : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/strattera_hpc-cps-fra.php (consulté le 3 juin 2008).
3. Eiland LS, Guest AL. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):86-90.
4. Strandell J, Star K. Reports of suicide related behaviour with methylphenidate and atomoxetine in children and adolescents [présentation par affiche p. 080]. *Drug Saf* 2007;30(10):919-90.
5. Kunwar A, Dewan M, Faraone SV. Treating common psychiatric disorders associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(5):555-62.
6. Brown TE. *Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents and adults*. Washington (DC) : American Psychiatric Press; 2000.

Twinject : défaillances de l'auto-injecteur

Twinject, un auto-injecteur pré-rempli d'épinéphrine, est indiqué pour le traitement d'urgence de réactions allergiques graves, y compris l'anaphylaxie[1]. Au Canada, Twinject est commercialisé depuis août 2005 en formats de 0,3 mg et de 0,15 mg. Compact et facile à transporter, l'auto-injecteur peut fournir une deuxième dose d'épinéphrine aux personnes qui en ont besoin[2]. Comme ce produit sert à traiter des réactions allergiques qui mettent la vie en danger, il est essentiel que les patients, les soignants et les professionnels de la santé reçoivent la formation appropriée concernant son utilisation[2].

Au 31 décembre 2007, Santé Canada avait reçu 25 déclarations d'effets indésirables (EI) graves soupçonnés d'être associés à l'utilisation du Twinject. Toutes les déclarations décrivent des défaillances de l'instrument à cause desquelles on n'a pu administrer la première dose d'épinéphrine, la deuxième ou, dans certains cas, les 2 doses. Les déclarations portaient sur 9 enfants (âgés de 3 à 17 ans) et 14 adultes (âgés de 18 à 52 ans); l'âge n'a pas été mentionné dans 2 déclarations. Vingt et un patients ont eu des conditions mettant leur vie en danger et qui ont nécessité des interventions telles qu'une visite à l'urgence et l'hospitalisation. Vingt-quatre patients ont été traités et se sont rétablis sans séquelle; un patient a été traité mais on ne connaît pas l'issue du traitement.

Trois types principaux de défaillance ont été déclarés : l'aiguille ne s'est pas déclenchée lorsqu'on a essayé d'administrer la première dose (15 patients), le piston ne s'est pas enfoncé lorsqu'on a essayé d'administrer la deuxième dose (4 patients) et l'aiguille était pliée ou fêlée (3 patients). Dans 3 de ces cas, l'instrument présentait une combinaison de ces défaillances et aucune dose d'épinéphrine n'a pu être administrée. Dans 14 cas, la personne qui a utilisé le Twinject avait suivi la formation sur son usage, et notamment vu la vidéo de formation[3] ou lu les instructions, ou les deux. Sept des 25 personnes avaient déjà utilisé le produit.

Santé Canada continue de surveiller les EI soupçonnés d'être associés au Twinject et encourage les professionnels de la santé à signaler des cas semblables au Programme Canada Vigilance et à s'abonner à l'avis électronique MedEffet afin d'être informés d'autres communications potentielles des risques. Santé Canada évalue la question et travaillera avec le fabricant afin d'atténuer les risques potentiels concernant la défaillance de cet instrument.

Sophie Bourbonnais, BScPht; Marielle McMorran, BSc, BSc(Pharm); Ying Wang, MSc(Sciences biologiques), MSc(Génie), Santé Canada

References

1. *Twinject (auto-injecteur de 0,3 mg et 0,15 mg, injection d'épinéphrine)* [information sur la prescription du produit]. San Diego (CA) : Verus Pharmaceutical Inc. Distribué au Canada par Paladin Labs Inc., Montréal (QC); 2006.
2. Barnett CW. Need for community pharmacist-provided food-allergy education and auto-injectable epinephrine training. *J Am Pharm Assoc* 2005;45(4):479-85.
3. Utiliser Twinject [video]. Disponible : www.twinject.ca/how.php?lang=fr (consulté le 13 février 2008).

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Sommaire trimestriel des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs

(affichés sur le site Web de Santé Canada du 15 février au 15 mai 2008)

Date	Produit	Sujet
15 mai	Trophic Kelp & Glutamic Acid HCl	Mise en garde de ne pas utiliser le produit Trophic Kelp and Glutamic Acid HCl
14 mai	Trasylol	Avis sur la publication de l'étude BART
12 mai	Prezista	Association de Prezista avec des cas d'hépatotoxicité
8 mai	Produits ayurvédiques	Rappel que certains produits contiennent des métaux lourds
5 mai	Produit de l'étranger	Alerte concernant les produits de l'étranger : Opti Nic. 1 Dietary Supplement for Men
30 avril	Produits de l'étranger	Alerte concernant les produits de l'étranger : Tian Sheng Yi Bao; Qili Brand Tongbianling Jiaonang, Sincere Brand ChuanXinLian Jiaonang, Xiangyao Brand Xiangyao Weian Jiaonang, Bifiora Brand Fufang Danshen Pian (film-coated), Bifiora Brand 306 Xiaoyan Jiedu capsules et Xiang Sha Liu Jun Wan
29 avril	Produits de l'étranger	Alerte concernant les produits de l'étranger : Xian Zhi Wei II; Tian Li
25 avril	Vigoureux	Mise en garde de ne pas utiliser Vigoureux ni tout autre produit non homologué
17 avril	Produits de l'étranger	Alerte concernant les produits de l'étranger : Aspire 36 et Aspire Lite
11 avril	Produits de l'étranger	Alerte concernant les produits de l'étranger : Baume bébé « Eucalyptus & Pin Silvestre », Power 1 Walnut
3 avril	Produits de l'étranger	Alerte concernant les produits de l'étranger : Tetrasil, Genisil, Avralex, OXi-MED, Beta-mannan Micronutrient, Qina et SicPlus
27 mars	Héparine	Renseignements sur le retrait des produits d'héparine contaminés
21 mars	PediaCol	Mise en garde de ne pas utiliser un certain lot de Pediacol
20 mars	Héparine	B. Braun rappelle des produits d'héparine contaminés
20 mars	Libidus	Avis de ne pas utiliser de Libidus ni tout autre produit non homologué
20 mars	Carbamazépine	Réactions cutanées graves chez les patients de descendance asiatique
17 mars	Tegretol	Renseignements d'innocuité concernant des réactions cutanées graves — Novartis Pharma Canada inc.
12 & 7 mars	Sebivo	Risque de neuropathie périphérique chez les patients traités avec Sebivo et l'interféron — Novartis Pharma Canada inc.
11 mars	Éphédra et éphédrine	Rappel d'éviter tout produit contenant de l'éphédra ou de l'éphédrine
10 mars	Adam	Mise en garde de ne pas utiliser Adam ni tout autre produit non homologué
7 mars	Changement d'heure	Rappel de vérifier l'horloge des appareils médicaux
7 et 4 mars	Exiade	Rapports de troubles graves du foie — Novartis Pharma Canada inc.
6 mars	Icy Hot Heat Therapy	Rappel de produits Icy Hot Heat Therapy — Chattem Canada
3 mars	Vaccin	Les lots du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole peuvent être utilisés
27 fév	Losec et Nexium	Mise à jour concernant l'examen d'innocuité
20 fév	Botox	Mise à jour concernant l'examen d'innocuité en cours à propos de la dispersion de la toxine

Les avis sont disponibles à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir le **bulletin** et les **avis** sur les produits de santé, gratuitement par courriel, **abonnez-vous** à l'**Avis électronique MedEffet** à www.santecanada.gc.ca/medeffet

Bulletin canadien des effets indésirables

Santé Canada
Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Équipe de rédaction

Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm
Jared Cousins, BSP
Christianne Scott, BPharm, MBA
Marielle McMorran, BSc, BSc(Pharm)

Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Droit d'auteur

© 2008 Sa Majesté la Reine du Chef du Canada. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-18-3F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.